

**Der Einfluß der Körperlage
auf Blutdruck und Pulsfrequenz nach
Injektion von Hostacain-N-Arterenol**

von

WOLFRAM CHRISTIAN RICHTER

aus Stollberg

1969 № 275

Aus der Abteilung für Kieferchirurgie
der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkranke
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt

Der Einfluß der Körperlage
auf Blutdruck und Pulsfrequenz
nach Injektion von Hostacain-N-Arterenol

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von
Wolfram Christian Richter
aus Stollberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. H. Valentin
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. P. Weiß
Korreferent: Professor Dr. Dr. G. Steinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 29. August 1969

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privat-
dozenten Dr. Dr. P. Weiß meinen Dank für die
Überlassung des Themas sowie für erteilte Rat-
schläge und Anregungen aussprechen.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dipl.-Math.
Joachim Haferkorn für die bereitwillige Unter-
stützung bei der Durchführung der statistischen
Auswertung.

I. Einleitung

II. Literaturübersicht

A. Pharmakodynamische Faktoren

1. Experimentelle Ergebnisse

a. Allgemeiner Teil

b. Wirkungsmechanismus

ba. Herz

bb. Gefäßmuskulatur

2. Klinische Ergebnisse und Indikation

B. Emotionell-psychische Faktoren

III. Eigene Untersuchungen

A. Problem- und Fragestellung

B. Methodik

C. Kritik der Methodik

D. Ergebnisse

1. Allgemeiner Teil

2. Berechnung

a. Arithmetische Mittelwerte

b. Gewichtete Mittelwerte

c. Standardabweichungen und Vertrauensgrenzen

d. Statistische Tests

IV. Besprechung der Versuchsergebnisse

- A. Diskussion von Einzelergebnissen
- B. Diskussion der statistischen Tests
- C. Beantwortung der Fragestellung

V. Zusammenfassung

Schrifttum

I. Einleitung

Den heutigen Lokalanästhetika sind für Eingriffe im zahnärztlichen Operationsbereich gefäßverengende Mittel beigegeben, um längere Wirkungsdauer, gute Allgemeinverträglichkeit sowie genügende Tiefe der Anästhesie zu erreichen. In den meisten Fällen kommen die gängigen Mittel Adrenalin und Noradrenalin zur Verwendung. Besonders ersteres ist von gewissen Nachteilen behaftet, die sich in Blutdruckschwankungen und Pulsbeschleunigung äußern. Dagegen wird durch die Injektion des Noradrenalins keine Belastung des Herzens bewirkt. Als Zusatz zu Lokalanästhetika genießen diese den Ruf eines kreislaufschonenden und kreislaufstabilisierenden Präparates.

In den vergangenen Jahren hat sich die Sprechstunde des Zahnarztes durch die Einführung der sitzenden Behandlungsweise am liegenden Patienten stark gewandelt. Der Sinn dieser neuen Methode liegt neben der Arbeitserleichterung und -rationalisierung für den behandelnden Zahnarzt in der Anpassung an eine

physiologische Ruhelage des Patienten, in Entspannung und Stabilisierung der normalen vegetativen Situation des Organismus.

Das Ziel dieser Arbeit ist darin zu sehen, unter den Bedingungen der Allgemeinpraxis zu untersuchen, ob sich nach Verwendung des Vasokonstringens 1-Arterenol als Zusatz zu dem Lokalanästhetikum Hostacain die Kreislaufreaktion des Körpers bei der modernen Behandlungsweise anders gestaltet als bei der älteren Methode, die eine sitzende Stellung des Patienten bevorzugte.

II. Literaturübersicht

Einen der häufigsten chirurgischen Eingriffe in der allgemeinen stomatologischen Praxis stellt die Zahnextraktion dar. Jedes, sogar das einfachste chirurgische Vorgehen, ist von zwei grundsätzlichen Faktoren beeinflusst, ganz gleich ob unter klinischen oder ambulanten Bedingungen gearbeitet wird:

- A.) der pharmakodynamische Faktor der Einwirkung des anästhesierenden Präparates mit seinen Zusätzen auf den Organismus des Kranken,
- B.) der emotionell-psychische Faktor, die ungewohnte beklemmende Umgebung des zahnärztlichen Behandlungsraumes, die Furcht vor der Injektion, vor dem Schmerz, vor Komplikationen und vieles andere.

Als Grundlage für die eigenen Untersuchungen behandelt die Literaturübersicht diese beiden Themen.

A. Pharmakodynamischer Faktor

1.) Experimentelle Ergebnisse

a.) Allgemeiner Teil

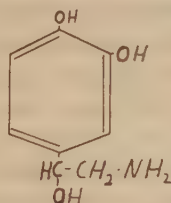
Ein besonderes Problem der Lokalanästhesie wird zweifelsohne durch den Zusatz gefäßverengender Substanzen aufgeworfen. In der Wirkung setzen diese die therapeutische Breite der eigentlichen Anästhetika herauf und bedingen im wesentlichen die hier interessierenden Kreislaufreaktionen des Organismus.

Die günstigen Eigenschaften des Suprarenins sind von einer Reihe nachteiliger Nebenwirkungen überschattet, auf welche besonders von EICHHOLTZ und HOLLER hingewiesen wurde. So kommt es vor allem bei schneller Resorption in gefäßreichen Gebieten zu augenblicklicher Blutdrucksteigerung und relativ unter Einwirkung des Carotissinusreflexes zu Blutdrucksenkung. Diese Schwankungen können besonders bei Hypertonikern und kreislauf labilen Patienten zu Komplikationen führen.

Alle Nachteile gaben Anlaß, nach neuen Vasokonstringentien zu forschen. Corbasil und andere Zusätze wurden in der Folge synthetisiert, ohne aber die positiven Eigenschaften des Suprarenins als Vasokonstriktor zu erreichen.

Über Jahre vertrat man die Meinung, Adrenalin zeige sich als einziges Hormon des Nebennierenmarks für den Tonus des Sympathikus und der Gefäßmuskulatur verantwortlich, bis CREDNER, HOLTZ und KRONEBERG 1947 eine neue körpereigene Substanz im Harn fanden. Diese ließ sich im Laufe der Experimente als das Noradrenalin identifizieren. Freigesetzt wird es vornehmlich im Nebennierenmark sowie an den sympathischen Nervenendigungen und man bezeichnet dieses System wegen seiner spezifischen Färbbarkeit auf Eisenchlorid und Chromsäure als chromaffines. Das Noradrenalin wurde bereits 1905 von STOLTZ als Racemat (Arterenol) synthetisiert.

Chemisch lag ein N-haltiges Brenzkatechinderivat vor, auch als Katecholamin bezeichnet. Es unterscheidet sich vom Adrenalin lediglich durch eine Methylgruppe,



Noradrenalin
= Arterenol

wobei dem Noradrenalin zumindest teilweise die Rolle

einer Vorstufe des Adrenalins zukommt. Im Organismus sind beide Stoffe in der optisch aktiven l-Form vorhanden, die bei Arterenol nach HOLTZ 40mal wirksamer ist als das d-Arterenol. (LENTRODT)

b.) Wirkungsmechanismus

In seiner Veröffentlichung "A study of adrenotropic receptors" schloß AHLQUIST (1948) aufgrund der relativen excitatorischen beziehungsweise inhibitorischen Aktivität einiger sympathikomimetischer Amine an glattmuskulären Organen "on the presence of varying mixtures of motor and inhibitor elements in the peripheral excitable mechanism" (BARGER und DALE 1910). Seit AHLQUIST bezeichnet man die excitatorische (vasokonstriktorische) Wirkung vermittelnden "Elemente am peripheren erregbaren Mechanismus" als adrenergische α -Rezeptoren und die inhibitorische (vasodilatatorische) Wirkung vermittelnden als adrenergische β -Rezeptoren. (HOLTZ)

Adrenalin und Noradrenalin haben nun eine fast gleichgroße Affinität zu den α -Rezeptoren. Anders

dagegen hat Noradrenalin die schwächste Affinität zu den β -Rezeptoren. Das Mischungsverhältnis, die Verteilung der α - und β -Rezeptoren, ist von Organ zu Organ verschieden.

ba.) Herz:

Von der Gliederung in excitatorische α - und inhibitorische β -Rezeptoren ist das Herz auszunehmen. Das von allen sympathikomimetischen Aminen an der glatten Muskulatur inhibitorisch wirksamste β -Sympathikomimetikum Isoproteranol besaß am Herzen die stärkste excitatorische, d. h., positiv chronotrop und inotrope Wirkung (HOLTZ). Die adrenergischen Rezeptoren des Herzens sind deshalb als β -Rezeptoren zu klassifizieren.

So unterscheiden sich am betäubten Tier und am Menschen die beiden Brenzkatechinamine darin, daß es nach Noradrenalingabe nicht zu der für das Adrenalin charakteristischen Tachykardie kommt, sondern zu einer Bradykardie (GOLDENBERG 1948, KRONEBERG und RÖNICKE 1950, BARCROFT und KONZETT 1949, KAPPERT 1950, SWAN 1952, ENGELHARDT und SCHÜMANN 1953).

Die erwähnte Bradykardie nach Noradrenalin scheint nicht nur reflektorisch über eine Stimulierung der Rezeptoren des Carotissinus, (EULER), bzw. über eine lokale Kontraktion der Sinuswände zustande zu kommen. (HEYMANS 1952, LANDGREN 1952). Auch die direkte Erregung kardialer Rezeptoren verursacht, wie in Experimenten an Katzen bewiesen, eine vermehrte Impulsaus-sendung in afferenten im Herzvagus verlaufenden Nervenfasern (SCHÄFER 1950, GOLLWIZER-MEYER 1952), so daß man von einer zentral-reflektorischen Vagotonus-erhöhung im Sinne des bekannten Bezold-Jarisch-Reflexes sprechen könnte.

bb.) Gefäßmuskulatur:

Die Ausstattung der Gefäße mit adrenergischen α - und β -Rezeptoren ist in den einzelnen Gefäßgebieten unterschiedlich. In den Haut-, Schleimhaut- und Mesenterialgefäßen sind dilatatorische β -Rezeptoren offensichtlich nur in sehr geringer Zahl vorhanden, während die Muskelgefäße neben α -auch reichlich β -Rezeptoren enthalten (HOLTZ).

Davon ausgehend haben mannigfaltige und auf verschiedenste Weise vorgenommene Kreislaufanalysen ergeben, daß Noradrenalin in allen Gefäßgebieten zur Vasokonstriktion führt und damit zu einer Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes (Widerstandshochdruck im Gegensatz zum Minutenvolumenhochdruck des Adrenalins). Dies bei unverändertem (GOLDBERG) oder sogar etwas vermindertem Herzminutenvolumen (TUCKMAN und FINNERTY 1959) und gleichbleibender Blutdruckamplitude. So wird das Noradrenalin als ein "overall constrictor" bezeichnet, Adrenalin dagegen als "predominantly a dilator".

Bemerkenswert ist, daß im Gefäßgebiet der Haut und Schleimhaut, in dem nur vasokonstriktorische α -Rezeptoren zur Auswirkung gelangen, nicht Noradrenalin sondern Adrenalin, z. B. bei lokaler Applikation mit Hostacain der stärkere Vaskonstriktor ist (HOLTZ).

Überall wo inhibitorische β -Rezeptoren fehlen oder am Zustandekommen der Wirkung nur unerheblich beteiligt sind, wie an den Haut- und Schleimhautgefäßen des Menschen, ist Adrenalin excitatorisch wirksamer als Noradrenalin. Noradrenalin muß deshalb höher dosiert werden, um gleich starke Wirkung zu erhalten. (SCHÜMANN 1950).

2.) Klinische Ergebnisse und Indikation:

Eine Literaturübersicht bietet zahlreiche Publikationen, deren Untersuchungen Wirkungseintritt, Wirkungstiefe und Wirkungsdauer des Präparates Hostacain - N - Arterenol zum Gegenstand hatten. (HOLTZ, BAUER, LENTRODT, SONNABEND u. a.).

Als Kriterien für die Allgemeinverträglichkeit wertete BAUER subjektive Äußerungen der Patienten sowie laufende Kontrolle des Blutdrucks und der Pulsfrequenz. Nach KRONEBERG und RÖNICKE (1949) erreicht der nach Riva Rocci gemessene systolische Blutdruck bei subcutaner Injektion von Noradrenalin schneller seinen Höchstwert als bei Applikation von Adrenalin. Man leitete diesen Unterschied

von einer schnelleren Resorption des Noradrenalins ab. Er ging konform mit den Ergebnissen von Untersuchungen an Patienten der Zahnklinik (HOTH 1949).

Die zeitweilige Erhöhung des mittleren Blutdrucks als Folge eines pharmakodynamisch induzierten Widerstandshochdrucks mit Erhöhung beider Blutdruckwerte und ohne wesentliche Amplitudenschwankung kann beim Normotoniker nur als ein wünschenswerter Effekt angesehen werden, da sie Ausdruck einer sympathikovaskulären Tonisierung ist. Diese kreislaiftonisierende Wirkung rechtfertigt die Indikation zur Kollapsbekämpfung. BAUER fand auch nach Injektion von 3 Zylinderampullen Hostacain - N - Arterenol nur eine etwas stärker ausgeprägte Bradykardie und einen etwas größeren Anstieg des mittleren Blutdrucks, jedoch nicht in dem Ausmaß wie es die vielfache Arterenolmenge hätte erwarten lassen. Bei seinen Untersuchungen werden durchschnittliche Blutdrucksteigerungen von 10 - 15 mm Hg systolisch und diastolisch angegeben sowie Frequenzminderungen von 8 - 10 Schlägen / min.

Diese veränderten Werte erreichten bereits nach 10 min. wieder ihre Ausgangsgröße.

Da im Tierversuch eine Erweiterung der Coronargefäße nach Arterenolinjektion beobachtet wurde, ist beim Menschen eine ähnliche Wirkung anzunehmen. Arte-renol wirkt mit seinem pulsfrequenzsenkenden Effekt und durch Herabsetzung der Herzarbeit beruhigend und angenehm auf den Patienten. BAUER gibt wörtlich an: "Viele Patienten empfanden eine stärkere Betonung der Herzkontraktion. Ohrensausen und sonstige unangenehme Sensationen wurden nicht empfunden. In keinem Fall erlebten wir einen Kollaps".

Komplikationen am kranken Herzen sind nicht zu befürchten, da bei Pulsverlangsamung und Coronargefäßerweiterung der Stoffwechsel des Herzens kaum beeinträchtigt wird (LENTRODT). Somit wirkt es ausgleichend auf die psychischen Alterationen des Herz- und Kreislaufsystems, mit denen wir auch bei zahnärztlichen Eingriffen an sich täglich konfrontiert werden.

Nach Untersuchungen von HOLTZ und SCHÜMANN beträgt die hyperglykämische Wirksamkeit des Noradrenalins nur 5 % des Adrenalins. Diese Eigenschaft macht es gerade im Hinblick auf den Diabetes mellitus und Hyperthyreoidismus wertvoll: Noradrenalin ist praktisch ohne Stoffwechselwirkung. Es schont den Energiehaushalt bei rein vasokonstriktorischer Wirksamkeit, da Grundumsatz und Blutzuckerwerte nicht wesentlich erhöht werden.

Vielfach wird auch der günstige Einfluß und die gute Verträglichkeit des Noradrenalins beim essentiellen Hypertoniker betont, jedoch gleichzeitig vor dem Gebrauch beim renalen Hypertoniker gewarnt. BAUER fand in der Reaktionsweise beider Hypertonieformen keinen Unterschied. Der Blutdruck stieg regelmäßig etwas an und die Frequenz wurde im Sinne einer Bradykardie beeinflußt. Der Druckanstieg unterschied sich nicht wesentlich von dem des Normotonikers.

Für die Verwendung des Arterenols als Vasokonstringens in der Lokalanästhesie wird somit als Indikation angegeben: Herzfehler, Hypertonie, Hypotonie, Diabetes, vegetative Dystonie und Basedow. Vorsicht ist bei fortgeschrittener Arteriosklerose geboten.

B.) Emotionell-psychische Faktoren:

Es hat sich herausgestellt, daß der Körper in durchaus gleichartiger Weise auf verschiedenste Einwirkungen zu reagieren vermag. Überstarke körperliche Arbeit, sensible Hautreizung (Schmerz oder Kälte) sowie psychische Erregung (Freude, Mut, Angst) als spezifisch einwirkende Reize haben gemeinsam, daß sie den Organismus in einen Zustand von allgemeiner unspezifischer Reaktion auf den Eingriff versetzen.

Bei allen schweren Belastungen, die man nach einem Vorschlag von SELYE als Stress zusammenfaßt, erfährt die Nebenniere eine Vergrößerung ihres Parenchyms, ein Anzeichen, daß sie lebhaft arbeitet. Dies ist aufzufassen als Folgezustand nerval oder humoral bedingter Aktivität des Hypophysenvorderlappens unter Regulation des Hypothalamus mit verstärkter Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) sowie Mobilisierung der Glukokortikoide aus der NNR, insbesondere des Kortisols (SELYE). Neben dieser Grundreaktion setzen andere Mechanismen ein, die den Erfolg,

der in einer vegetativ hormonalen Umstellung zur Überwindung der Schädigung besteht, variieren (FICHTEL).

Interessant ist vor allem die gleichzeitige Funktionssteigerung von Nebennierenrinde und Nebennierenmark. Letztere zeigt sich mit plötzlicher Ausschwemmung von Adrenalin und verstärkter Ausschüttung von Noradrenalin sowie allen bekannten Folgezuständen (v. EULER). Unbeantwortet bleibt die Frage, ob die Stimulierung der Nebennierenrinde auf neuralem Wege etwa über das limbische System oder auf humeralem Wege zustandekommt (TAMM nach WEISS).

Zieht man Parallelen von diesem grundsätzlichen biologischen Verhalten im Rahmen der Stress-Reaktion zu den physiologischen Abläufen während zahnärztlicher Eingriffe, so dürfte die Erhöhung des Katecholaminsatzes sowie die vermehrte Elimination von Nebennierenrindensteroid rein emotionell hervorgerufen sein.

Sicherlich ist es in keinem der Fälle einfach, die rein nervösen und psychischen von den somatischen Faktoren zu unterscheiden. Die Klärung der Frage, ob es sich im Einzelfall um "bodily changes in pain or fear" (CANNON) handelt, bleibt oftmals hypothetisch. Doch ist unter Lokalanästhesie, nach Ausscheidung der Schmerzreaktion, der Angstreaktion wahrscheinlich eine größere Bedeutung zuzumessen.

SELYE konnte mit Sicherheit nachweisen, daß Furcht und Angst, die bei Kaninchen durch starke akustische Reize erzeugt wurden, typische Herzreaktion hervorrufen.

RUSHMER gab Hunden eine nahe bevorstehende Belastung zu erkennen, die aber nicht eintrat. Trotzdem kam es mit dem Zeigeakt und mit dem Sehen des Tieres zu einer Aktivierung diencephaler Innervationsmuster für das Herz, den Kreislauf und die Motorik. RUSHMER konnte mit feinsten Methoden verläßlich den Anstieg der Herzfrequenz sowie die Voraussetzung der Steigerung von Schlagvolumen und Kontraktilität des linken Ventrikels registrieren (aus BÜRGER-PRINZ). Nach DELIUS sind

ohne die Annahme "integrativer Leistungen des zentralen Nervensystems" solche Vorwegnahmen kardialer Aktivität nicht zu erklären.

SCHMID, WEISS, SÜSS und ZICHA fanden in der Ausscheidung des Metaboliten Vanillinmandelsäure im Harn einen Maßstab zur Erfassung des Katecholaminumsatzes und damit einen objektiven Anhaltspunkt für die Reaktion des sympathiko-adrenalen Systems. Bei ambulanten chirurgischen Eingriffen war das Ausmaß der hormonalen Stimulierung von Dauer und Schwere des Eingriffs abhängig: Lokalanästhetika blieben ohne Einfluß. Eine zentrale Dämpfung scheint die Stress-Reaktion bei größeren chirurgischen Eingriffen zu hemmen.

CANNON sieht die vermehrte Adrenalinausschüttung im Zuge des Stress bis zur "Notfallreaktion" gesteigert mit zentral gesteuerter Sympathikushyperaktivität. V. BERGMANN spricht bei starker Reaktions-

lage von "vegetativ stigmatisierten" Patienten mit "überwiegend sympathischer Einstellung der Steuerung des vegetativen Systems" (nach SCHUCHARDT und SCHÖN). Nach DELIUS liegt oftmals eine emotionale Labilität vor, welcher in der vegetativen Herz- und Kreislauf-peripherie eine verstärkte β -adrenergische Aktivität entspricht. Pathogenetisch charakterisiert dies die Situation im Zuge einer Erwartungsangst oder eines Erwartungsschmerzes bei vorherrschend psychischem Erregungszustand.

III. Eigene Untersuchungen

A.) Problem- und Fragestellung

Wie aus der Literaturübersicht zu entnehmen war, bedingt Arterenol durch periphere Vasokonstriktion im Gegensatz zum Adrenalin einen Widerstandshochdruck. Auf die Herztätigkeit wirkt es im Sinne einer Bradykardie. Alterationen klinisch erfassbarer Kreislaufwerte als Folge der emotionellen Belastung ärztlicher Behandlungsmaßnahme überlagern die Ergebnisse. Beiden, pharakodynamischen und psychischen Einflüssen ist der Patient in zahnärztlicher Allgemeinpraxis gleichermaßen ausgesetzt.

In ambulant durchgeführten Kreislaufmessungen soll untersucht werden, ob und auf welche Weise die Körperlage des Patienten - sitzend oder liegend - klinisch meßbare cardio-vaskuläre Veränderungen bewirkt. Die oben genannten Faktoren, der pharmakologische nach Injektion von Hostacain-N-Arterenol sowie die vermehrte Hormonumsetzung des sympathiko-

aderenalen Systems als Folge einer psychischen stress-Situation werden als gegebene Grundtatsache und Ausgangsbasis gewertet. Folgende Fragen sind zu behandeln:

1. Welche Schwankungen weisen systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Pulsfrequenz innerhalb der einzelnen Meßreihe auf?
2. Kann zwischen liegender und sitzender Behandlungsweise ein statistisch gesicherter Unterschied angenommen werden?

B.) Methodik

Für die Messungen stand ein Patientengut aus der ambulanten chirurgischen Abteilung der hiesigen Zahn-, Mund- und Kieferklinik zur Verfügung.

Eine entnommene Stichprobe wurde in zwei Gruppen zu je 40 Patienten getrennt. Die Einteilung erfolgte in:

Gruppe A -

Untersuchung bei liegender Körperlage

Gruppe B -

Untersuchung bei sitzender Körperlage

In jeder einzelnen Gruppe führte man

1. Blutdruckmessungen
2. Pulsfrequenzbestimmungen durch und beachtete
3. subjektive Äußerungen der Patienten.

Im Einzelfall bot sich folgendes Vorgehen an:

Entsprechend der Zugehörigkeit zu A oder B wurde der Patient im zahnärztlichen Stuhl gelagert. Danach nahm man sofort eine erste Blutdruckmessung und Pulsfrequenzbestimmung vor. Als einzig durchführbares Verfahren erwies sich die indirekte, unblutige, auskultatorische Blutdruckmessung nach der Methode Riva Rocci. Dabei lag in allen Fällen die Manschette über der a. brachialis des linken Armes. Bekanntlich ist der systolische Blutdruck markiert durch:

Auftreten des Korotkoff'schen Geräusches
über der a. cubitalis

Tastbarkeit des Pulses über der
a. radialis

Oscillatorische Schwankungen am Manometer,

der diastolische Blutdruck bei Ruhelage durch:

Verschwinden des Korotkoff'schen Geräusches
(KENNER).

Die Genauigkeit der Ablesung betrug im Einzelfall
5 mm Hg.

Die Pulsfrequenz wurde festgelegt durch Auszählen
der Schläge über der a. radialis während einer Zeit
von 30 sec. und Multiplikation mit 2.

In den nächsten 15 bis 20 min., während sich der
Körperkreislauf an die jeweilige Ruhelage adaptierte,
führte man weitere Vormessungen aus bis eine Konstanz
der Werte auftrat. Immer die letztgemessenen Zahlen
hielten wir als Grundlagewert fest.

Danach applizierte der behandelnde Arzt

4 cm³ Hostacain-N-Arterenol .

Dieses Präparat enthält:

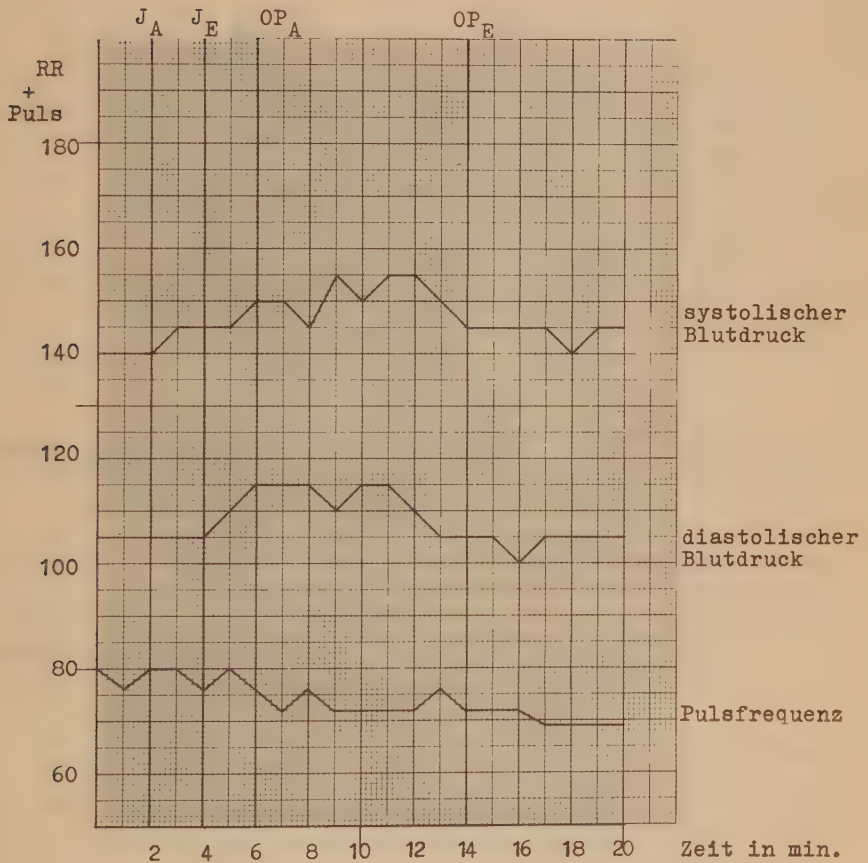
0,04 mg Arterenol / ml

Die Injektion wurde langsam über einen Zeitraum
von ca. 3 min. ausgeführt.

Zum gleichen Zeitpunkt setzten Serienmessungen im
Abstand von 2 min.

über die gesamte Meßzeit ein. (Schaubilder 1 - 4).

Schaubild 1
(Beispiel aus Gruppe A)
(Erklärungen im Text)



J_A = Injektionsanfang

OP_A = Operationsanfang

J_E = Injektionsende

OP_E = Operationsende

Schaubild 2
(Beispiel aus Gruppe A mit starken Schwankungen)

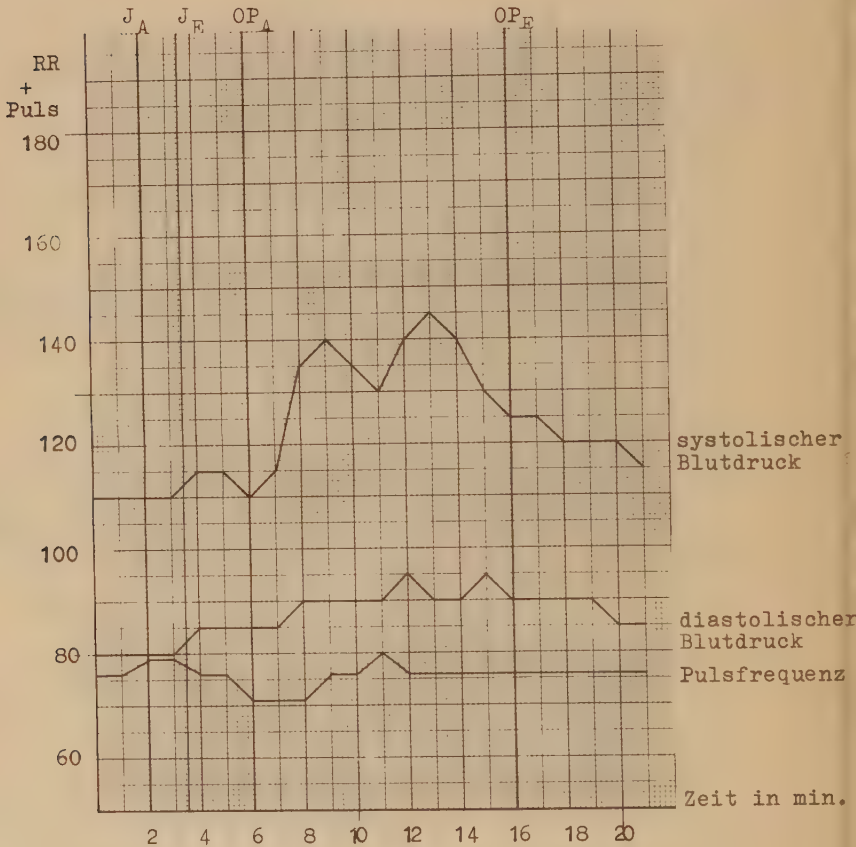


Schaubild 3
(Beispiel aus Gruppe B)

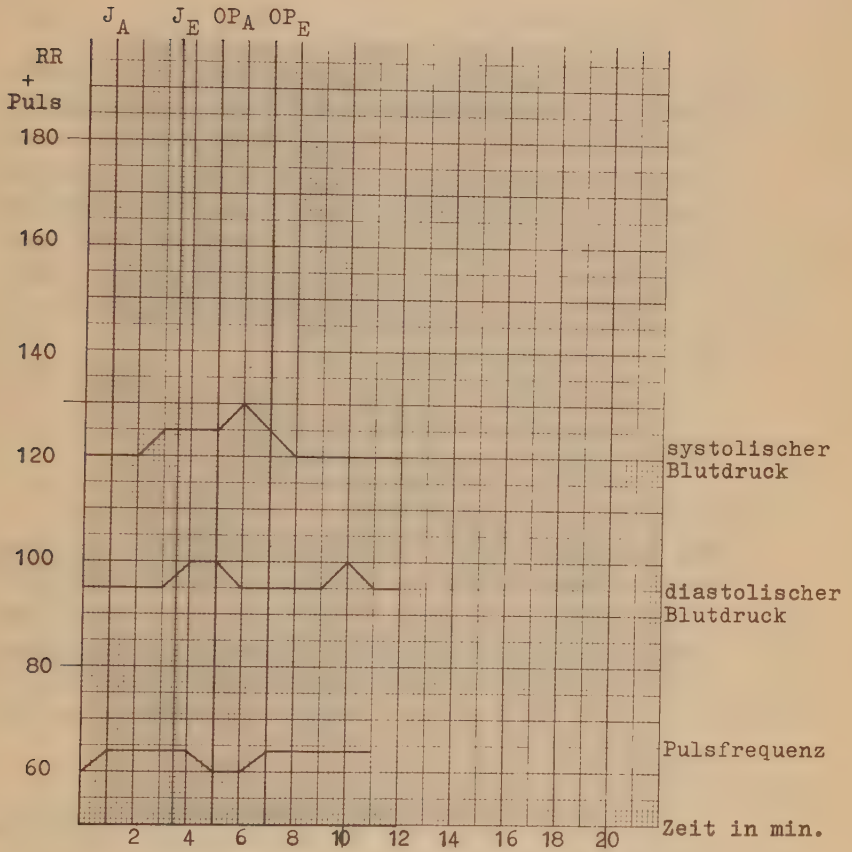
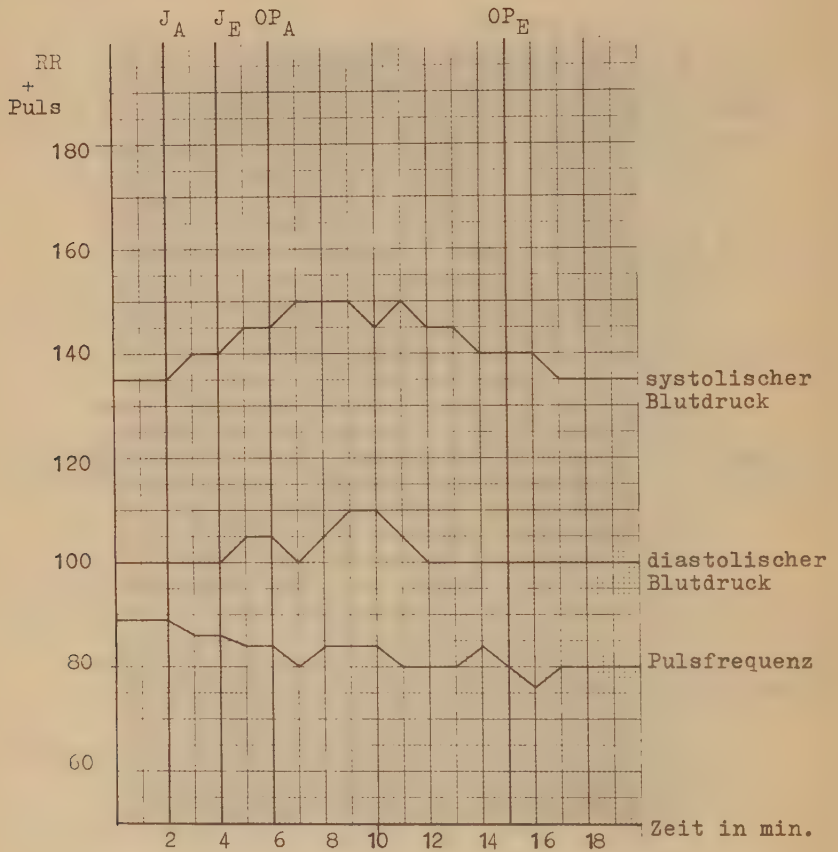


Schaubild 4

(Beispiel aus Gruppe B. Patient hatte Angina pect.)



Nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 6 - 10 min. begann der Arzt mit den Extraktionen bzw. mit einem kieferchirurgischen Eingriff. Die Durchführung der Messungen wurden auch während dieses Abschnitts der Behandlung in den angegebenen Abständen beibehalten. Nach Beendigung der Operationen führte man noch weitere 6 Messungen über den Zeitraum von 12 min. durch. In den Schaubildern sind vermerkt:

Injektionsanfang (J_A)
Injektionsende (J_E)
Operationsanfang (OP_A)
Operationsende (OP_E).

Anfangs erhoben wir eine allgemeine Kreislaufanamnese und zum Abschluß nochmals eine gezielte Anamnese hinsichtlich Herz-, Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen sowie "Verträglichkeit" bisheriger Injektionen. Meßergebnisse, Anamnese und subjektive Empfindungen des Patienten während des Behandlungsablaufes wurden in den Urlisten vermerkt.

C.) Kritik der Methodik:

Aus der Grundgesamtheit aller Patienten entnahm man eine völlig wahllose Stichprobe. Auch die Einteilung

in Gruppe A oder B war dem Zufall überlassen, um ein möglichst repräsentatives Abbild des Grundkollektivs zu erhalten.

Das Patientengut teilte sich in 30 % Durchgangspatienten mit akuten Schmerzzuständen und in 70 % Überweisungsfälle. Das Alter schwankte zwischen 18 und 72 Jahren, die Mehrheit lag zwischen 35 und 60 Jahren. 15 % der Patienten litten an Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems wie Hypertonien, Arteriosklerose, Myokardschäden, Angina pectoris und angiospastischen Zuständen. 5 % hatten einen Herzinfarkt oder apoplektischen Insult überstanden, 10 % waren gefäßlabil oder hatten vegetative Störungen, gaben an "bisher immer ohnmächtig geworden zu sein" oder "die Spritze schlecht zu vertragen". Es war angezeigt, diese Patienten nach ihrer psychischen Beschaffenheit bzw. Minderung der allgemeinen Resistenzlage möglichst schonend zu behandeln. Die Indikation für ein Lokalanästhetikum mit Arterenolzusatz stellte man zu Recht.

Die Durchführung mehrerer Vormessungen erwies sich als notwendig, um einen einwandfreien Ausgangswert

für die statistische Berechnung nach Anpassung der Organfunktion an die jeweilige Körper- bzw. Ruhelage zu erhalten.

Die Ausführung der Injektion erfolgte möglichst langsam. Man nahm an, daß auf diese Weise der psychische Faktor, der durch das Injektionstrauma zur Auslösung gebracht wird, zu Beginn der Injektion stärker ins Gewicht fällt. Die Ergebnisse der eigentlichen Anästhesie sollten somit geringer beeinflußt werden.

65 % der Injektionen waren im Unterkiefer als Leitungs- und Terminalanästhesie, der Rest im Oberkiefer als lokale submuköse Anästhesie.

In 6 Fällen ließ sich eine Nachinjektion von 2 cm³ Hostacain-N-Arterenol nach ca. 20 min. nicht umgehen. In Anlehnung an die in der Literaturübersicht erwähnten Fakten behielten wir die Ergebnisse bei. Dagegen blieben zwei Fälle der Nachinjektion von Hostacain-forte S in der Auswertung unberücksichtigt.

Naturgemäß beschränkten sich 85 % der zahnärztlichen Eingriffe auf einfache Extraktionen von einem, meist jedoch mehreren Zähnen. Der Rest setzte sich zusammen

aus Wurzelspitzenresektionen, operative Entfernung von Weisheitszähnen oder aus Osteotomien bei Zahnfrakturen.

Das Meßverfahren war von den Umständen diktiert. Im Rahmen eines zahnärztlichen Ambulatoriums kann mit Rücksicht auf die Patienten nur eine indirekte Blutdruckmessung zur Anwendung kommen. Hinsichtlich der Genauigkeit von Serienmessungen wird angenommen, daß sich evtl. Fehler über beide Gruppen statistisch verteilen. Es ist nicht die Aufgabe, Absolutwerte anzugeben, sondern relative Varianten sollen verglichen werden.

Besondere Beachtung wurde einer ruhigen und entspannten Lagerung vor allem des linken Armes geschenkt. (Am Behandlungsstuhl war eine besonders für derartige Messungen konstruierte schiefe Ebene angebracht). In vier Fällen ließ sich ein Abbruch der Messungen nicht umgehen. Der starke psychische Erregungszustand und die muskuläre Verkrampfung dieser Patienten stellten erhebliche Zweifel an die Genauigkeit weiterer Meß-

ergebnisse. In zwei Fällen der akuten Kreislaufinsuffizienz versagte ebenfalls das Verfahren. Diese Fälle sah man für die statistische Auswertung als unbrauchbar an, weil ein systematischer Fehler offensichtlich war.

Abschließende Messungen nach der Markierung "Operationsende" schienen angezeigt, um eine evtl. eintretende Normalisierung der Kreislaufverhältnisse zu erfassen.

D.) Ergebnisse

1. Allgemeiner Teil

Das Ziel dieser statistischen Auswertung ist ein Vergleich von Mittelwerten zweier unabhängiger Meßreihen, wobei man von der Annahme ausging, daß Gruppe A und B der gleichen Grundgesamtheit entstammen.

Die durch Vormessungen gewonnenen Normal- bzw. Ausgangswerte dienten als Bezugsgrößen und wurden gleich Null gesetzt. Davon ausgehend hielt man die Differenzen zu den Größen der Serienmessung tabellarisch fest. (Tabellen 1 und 2):

Tabelle 1

Beispiel einer Differenzentab. aus Gruppe A

Pat.Nr. 60 Gruppe A	+ + + 10 15 10			+ + + + + 15 10 15 20 10					+ + + + + 20 10 5 5 0 0					Ps I-III
	+ + + 0 5 5			+ + + + + 10 10 15 10 5					+ + + + + 5 5 0 0 0 0					Pa IV-VI
	- - - 4 4 0			- - - - - 4 8 8 4 0					- - - - - 0 4 4 4 4 4					f VII-IX

Tabelle 2

Beispiel einer Differenzentab. aus Gruppe B

Pat.Nr.	+	+	+	+	+		+	+	+		+	+	+	+	p_s I-III
27	5	0	5	5	10	10	10	10	10		5	5	0	0	5
Gruppe			-	+	+	+	+	+	+		+				p_d IV-VI
B	0	0	5	5	5	10	5	10	5		5	0	0	0	0
			-	-	-		-	-				-	-	-	f VII-IX
	0	0	0	4	4	6	8	4	0		0	0	2	4	4

Die senkrechten Linien der Schaubilder 1 - 4 sowie die Abstände der Tabellen 1 und 2 gliedern jede der drei Kurven bzw. Differenzenreihen p_s , p_d und f in drei Sparten:

Sparte a: Injektionsbeginn bis OP-beginn

Sparte b: OP-beginn bis OP-ende

Sparte c: OP-ende bis Messungsende

Aus Übersichtsgründen empfahl es sich, die einzelnen Zahlenkolonnen in horizontaler Reihe durchzunummerieren:

p_s erhält die Zahlen I-III

p_d erhält die Zahlen IV-VI

f erhält die Zahlen VII-IX.

Diese Gliederung bot sich nach einer unzulänglichen Zwischenauswertung über die gesamte Meßlänge an.

Es zeigte sich, daß innerhalb der Untergruppen I-IX ähnliches Verhalten zu erwarten war. Durch diese Aufspaltung schaltete man grobe Verfälschungen aus, die aufgrund unterschiedlicher zeitlicher Länge der einzelnen Meßreihen entstehen mußten und hoffte deutlichere Ergebnisse zu erhalten.

Demgemäß war jetzt die statistische Prüfung durchzuführen zwischen den Untergruppen

AI	und	BI	
AII	und	BII	
AIII	und	BIII	usw.

Da die drei Kurven p_s , p_d und f getrennt zu betrachten sind, mußten neun Signifikanztests durchgeführt werden. Wir bedienten uns dazu des Rechenautomaten COMBITRON der Firma DIEHL.

2. Berechnung

a. arithmetische Mittelwerte:

Dies war innerhalb der Untergruppen getrennt für jeden Patienten durchzuführen gemäß der Formel:

$$(1) \quad \bar{x}_a = \frac{\Sigma(\bar{x})}{n}$$

n = Zahl der Messungen

Diese Mittelwerte sind in Tabelle 3 - 6 aufgeführt.

Tabelle 3

80	- 1,66 + 4,16 - 2,33	+ 7,5 + 10 - 4	+ 1 + 2 + 0,8	69	+ 11,25 + 2,5 - 2	+ 27,5 + 10 - 2	+ 10 + 4 - 1,2
79	+ 5 + 2,5 - 2	+ 12,5 + 7,5 - 3	+ 6,25 + 1,25 - 0,5	67	+ 6,25 + 11,25 + 1	+ 8,75 + 1,5 - 8	+ 10 + 11,42 - 13,42
78	- 1 - 3,75 - 7,5	+ 5 - 5,77 - 4,07	+ 5 - 8,33 - 4,66	65	+ 6,66 + 10 - 0,33	+ 1,25 + 16,25 - 3	- 1,66 + 13,33 - 9,33
77	+ 15 + 10 - 5,5	+ 21,25 + 17,25 - 1	+ 10,71 + 10,71 - 2,28	64	+ 10 + 8,12 - 5,5	+ 21,25 + 15 - 2	+ 8,88 + 5 - 8,88
76	- 3,3 + 1,66 - 1,33	- 5 + 5 - 8	+ 2,14 + 7,85 - 13,71	63	- 6,25 - 3,75 + 1	+ 8 + 1 - 0,4	- 17,77 - 7,22 - 3,55
75	+ 5 + 3,33 - 1,33	+ 10 + 5 - 4	+ 1,25 + 6,25 - 8	60	+ 11,66 - 1,66 - 2,66	+ 14 + 3 - 1,6	+ 6 + 2 - 7,2
74	+ 10 + 13,33 - 2,33	+ 15 + 10 0	+ 6,66 0 - 8	59	+ 15 - 1,66 - 1,33	+ 30 + 2,5 - 2	+ 8,75 + 2,5 - 7
73	+ 15 + 10,83 - 2	+ 35 + 15 - 3,5	+ 17,77 + 8,88 - 2,66	58	+ 20,83 + 3,33 - 1,33	+ 40 + 5 0,18	+ 12,5 + 5 - 3
72	+ 3,33 + 3,33 - 3,33	+ 11 + 5 - 2,8	+ 2,5 + 1,25 - 3	57	+ 5 0 - 2,57	+ 10,41 + 4,58 - 5,33	+ 5,83 + 3,33 - 8
71	+ 7,14 + 12,14 - 4,28	+ 12,72 + 20,9 - 6	+ 1,66 + 16,66 - 5,11	56	+ 6 - 3 - 0,8	+ 8,33 - 3,33 - 2,66	+ 6,66 - 5 + 2

Tabelle 4

54	+ 2,5 + 7,5 - 3	+ 6,66 + 8,33 - 2,66	0 + 3 + 0,8	44	+ 3 + 2 - 2,4	+ 2,85 + 1,42 - 9,14	+ 4 - 2 - 4
53	+ 19 + 9 - 3,2	+ 10 + 5 - 4	+ 5 + 3 - 8	43	- 4 - 3 - 3,2	+ 1,66 - 3,33 - 6	- 5 - 3 - 3,2
52	+ 2,5 + 7,5 + 1	0 + 5 - 4	+ 1,25 + 10 0	41	+ 7,5 + 16,25 - 6	+ 3 + 5 - 8,8	+ 10 + 10 - 8
51	+ 12,5 + 11,25 - 2	+ 22,5 + 20 - 5	+ 22,5 + 11,66 - 1,33	40	+ 21,25 + 4,37 - 4,75	+ 21,66 + 0,83 - 0,66	+ 23,0 + 4,39 - 1,21
50	+ 27,08 - 2,5 - 6,5	+ 26,66 - 1,66 - 4	+ 17,5 + 3,33 - 6,33	38	+ 4 + 4 - 0,8	+ 3,75 + 3,12 - 3,5	+ 5,38 + 6,92 - 5,23
49	+ 5 0 - 2,66	+ 12,5 + 2,5 - 5	+ 6,25 + 7,5 - 5,5	35	- 1,66 - 5 + 2	- 7 - 10 + 1,8	- 7,5 - 12,5 + 6
48	+ 5,83 + 3,33 - 4	+ 10 + 5 0,92	+ 6,25 + 2,5 - 3	32	+ 8,33 + 0,83 - 1,33	+ 20,5 + 4,5 - 5,2	+ 8,57 + 4,28 - 6,28
47	+ 7 - 1 - 3,2	+ 12,5 - 2,5 - 2	+ 10 + 0,4 - 6	31	+ 3,75 + 2,5 - 3,5	+ 3,33 + 5 - 2	+ 5,71 + 5 + 5,14
46	+ 11,66 + 0,83 - 4,66	+ 18 + 4 - 2,8	+ 5 + 1 - 2,4	10	+ 10 + 10 0	+ 6,66 + 1,66 - 1,33	+ 9,28 + 5,71 - 0,57
	+ 7 + 6 - 5,6	+ 15 + 8,55 - 8	+ 1 + 1 - 4	4	+ 16 - 1 - 8	+ 24,37 + 3,12 - 8,5	+ 15 + 10 - 15

Tabelle 5

70	+ 5 + 5 - 4	+ 10 + 15 - 4	+ 10 + 15 + 4	34	+ 6,25 - 5 - 7,83	+ 5 + 5 - 12	+ 0,83 - 4,16 - 16
68	- 2,14 + 11,78 - 11,71	+ 3,33 + 23,33 + 2,66	- 6,25 + 12,5 - 7,5	33	+ 7 + 5 - 3,2	+ 7,5 + 5 - 2	+ 5 + 2 - 4
62	+ 3,3 + 3,3 - 1,33	+ 5 + 5 - 4	+ 3,75 + 1,25 - 1	30	+ 0,71 - 2,14 - 1,71	+ 7,69 - 2,30 - 3,38	+ 12 - 1 - 1,6
61	+ 3,33 - 0,83 - 0,66	+ 3,75 + 3,75 0	+ 7,5 + 2,5 - 1	29	+ 4 + 5 + 0,8	+ 11,5 + 14 - 4,8	+ 11,66 + 11,66 - 11,33
55	+ 12,85 + 17,14 - 2	+ 15 + 25 + 0,4	+ 13 + 2,4 - 2,4	28	+ 5 + 7,5 0	+ 5 + 15 0	- 2 + 3 - 3,2
45	+ 17,5 + 3,75 - 1,75	+ 28,33 + 6,66 - 4	+ 20 + 3,57 - 5,14	27	+ 5,83 - 0,83 0	+ 10 + 6,66 0	+ 2,5 0 - 1
42	+ 10 - 0,83 - 5	+ 13,75 - 3,75 - 9	+ 13,33 + 0,1 - 2,66	26	+ 6 + 1 - 3,2	+ 14,28 + 8,57 - 4	+ 6,42 + 6,42 - 6,57
39	+ 3,75 + 2,5 - 3	+ 5 0 0	- 5 + 5 - 4	25	+ 3,33 + 5,55 - 2	+ 24,78 + 21,95 - 5,47	+ 10,83 + 19,16 - 11,66
37	+ 9 + 4 - 0,8	+ 29,16 + 8,33 - 5,33	+ 16,66 + 10 0	24	+ 5,83 - 0,83 - 3,33	+ 13 + 2 - 4	+ 11,25 0 - 1
36	+ 9 + 13 - 3,2	+ 21 + 16 - 3,6	+ 16,66 + 13,33 - 4	23	+ 7,5 + 2,5 - 5	+ 5 0 - 6	+ 5 0 - 8

Tabelle 6

22	+ 0,7 + 6,66 - 3,55	- 10 - 6,18	+ 5 + 11,66 - 8,75	12	+ 2,14 + 3,57 - 3,42	- 1,66 + 5 - 1,66	- 6,66 + 3,33 - 6
21	+ 14,16 + 5,83 0	+ 16 + 9,5 - 1,5	+ 11,42 + 12,85 - 2,57	11	+ 11,25 + 11,87 - 2,5	+ 22,85 + 14,28 - 6,85	+ 13,75 + 12,5 - 12
20	+ 11 + 5 + 0,4	+ 10 + 5 - 2,28	+ 7,5 + 8,38 - 10	9	+ 6,66 + 11,66 - 5,33	0 + 5 - 10	+ 4 + 9 - 9,2
19	+ 3,75 + 1,25 - 1	+ 8,33 - 0,83 - 3,66	+ 0,62 0 - 6,5	8	+ 6,25 + 2,5 - 4	+ 7,5 + 7,5 - 8	+ 6,66 + 1,66 - 8
18	+ 3,75 - 2,5 - 1,5	+ 6,25 + 0,7 - 2	- 7,5 - 5,83 - 10,33	7	+ 8,33 + 10 - 1,33	+ 15 + 10 - 12	+ 12 + 15 - 4,8
17	+ 8 + 1 - 2,4	+ 12 + 3 - 1,6	+ 5 0 - 1,5	6	+ 7,5 + 2,5 - 1,33	+ 5 + 5 - 17	+ 5 + 5 - 18,66
16	+ 9 + 7 + 1,2	+ 17,5 + 10 + 3	+ 7,5 + 1,25 0	5	+ 3,33 + 0,83 - 5	+ 13,92 + 10 - 5,28	+ 8,75 + 8,75 - 6,5
15	+ 6,42 + 7,85 + 0,85	+ 5 + 10 - 5,14	+ 5 + 8 - 5,6	3	+ 12,5 + 7,5 0	+ 15 + 12,5 0	+ 17,5 + 10 - 4,33
14	- 1,42 - 2,14 - 2,28	- 6,25 - 2,5 - 5	- 12,5 - 7,5 - 8	2	+ 5 0 - 3,33	+ 5 - 2,5 - 6	+ 3 - 1 - 4,4
13	+ 6,25 0 - 2	+ 15,38 + 4,23 - 1,53	+ 8,57 - 2,14 - 0,57	1	+ 16,25 + 6,25	+ 21,66 + 18,33	+ 18 + 12

b. gewichtete Mittelwerte

Um den Schwierigkeiten zu begegnen, die sich aus der stark streuenden Anzahl von Messungen innerhalb der Untergruppen ergaben, führten wir eine zeitliche Normierung bzw. Gewichtung durch.

Wir unterstellten in Übereinstimmung mit den Gesetzen der Statistik, daß jeweils die gleiche Anzahl von Messungen f (Grundlagewert der Gewichtung, z. B. 100) notiert wurde. Ist n die Anzahl Messungen innerhalb einer Untergruppe, ergibt sich somit der Einzelgewichtungsfaktor zu:

$$(2) \quad e = \frac{f}{n}$$

Der weitere Rechengang erklärt sich folgendermaßen:

$$\bar{x} = \frac{\frac{f}{n_1} (a_{11} + a_{12} + \dots a_{1n_1}) + \frac{f}{n_2} (a_{21} + a_{22} + \dots a_{2n_2}) + \dots}{\frac{f}{n_1} \cdot n_1 + \frac{f}{n_2} \cdot n_2 + \dots}$$

$$\bar{x} = \frac{f}{f} \left\{ \frac{\frac{a_{11} + a_{12} + \dots a_{1n_1}}{n_1} + \frac{a_{21} + a_{22} + \dots a_{2n_2}}{n_2} + \dots}{\frac{n_1}{n_1} + \frac{n_2}{n_2} + \dots} \right\}$$

$$\frac{n_1}{n_1} + \frac{n_2}{n_2} + \dots = p = \text{Gesamtzahl der Messungen}$$

$$\bar{x} = \frac{1}{p} \left\{ \frac{a_{11} + a_{12} + \dots + a_{1n_1}}{n_1} + \frac{a_{21} + a_{22} + \dots + a_{2n_2}}{n_2} + \dots \right\}$$

Für die Summen

$$\begin{array}{l} a_{11} + a_{12} + \dots \\ \text{bzw. } a_{21} + a_{22} + \dots \\ \dots \text{ usw.} \end{array}$$

wird allgemein eingeführt

$$a_{ij}, \text{ wobei } \begin{array}{l} i = 1 \dots p \\ j = 1 \dots n_i \\ n_i = \text{Anzahl der Messungen} \\ \text{des } i\text{-ten Patienten.} \end{array}$$

$$\bar{x} = \frac{1}{p} \left\{ \frac{\sum_{j=1}^{n_1} a_{1j}}{n_1} + \frac{\sum_{j=1}^{n_2} a_{2j}}{n_2} + \dots \right\}$$

$$(3) \quad \bar{x} = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p \left(\frac{\sum_{j=1}^{n_i} a_{ij}}{n_i} \right)$$

Die gewichteten Mittelwerte sind in Tabelle 7/Spalte 1 und in Tabelle 8/Spalte 1 aufgeführt.

Tabelle 7

Unter- gruppen	$\bar{x}$	S_x	s	$s_{\bar{x}}$
A I	+ 7,47	2033,00	7,22	1,14
A II	+ 12,82	4169,71	10,34	1,63
A III	+ 5,58	1971,53	7,11	1,12
A IV	+ 3,63	1091,38	5,29	0,83
A V	+ 5,53	1921,93	7,02	1,11
A VI	+ 3,84	1205,63	5,56	0,87
A VII	- 2,58	188,76	2,20	0,34
A VIII	- 3,33	290,66	2,73	0,43
A IX	- 4,63	768,83	4,44	0,70

Tabelle 8

Unter- gruppen	$\bar{x}$	S_x	s	$s_{\bar{x}}$
B I	+ 6,57	697,82	4,23	0,66
B II	+ 10,92	2264,51	7,62	1,20
B III	+ 6,45	2176,20	7,47	1,18
B IV	+ 4,12	861,51	4,70	0,74
B V	+ 7,71	1813,98	6,82	1,07
B VI	+ 5,57	1399,32	5,99	0,94
B VII	- 2,40	235,95	2,46	0,38
B VIII	- 4,07	633,36	4,03	0,63
B IX	- 5,61	872,54	4,73	0,74

c. Standardabweichung und Vertrauensintervall:

Für die Standardabweichung gilt:

$$(4) \quad s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n-1}}$$

wobei

$$(4a) \quad S_x = \sum (x - \bar{x})^2 \quad \text{ist.}$$

Ausgeführt: Spalte 2 und 3 der Tabelle 7 und 8.

Der mittlere Fehler des Mittelwertes errechnet sich zu:

$$(5) \quad s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Ausgeführt: Spalte 4 der Tabellen.

Die Ergebnisse sind anzuführen in der Form $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$.
(Tabelle 9 und 10).

Tabelle 9

Unter- gruppe	A I	A II	A III	A IV	A V	A VI	A VII	A VIII	A IX
$\bar{x} + s_{\bar{x}}$	8,61	14,45	6,70	4,46	6,64	4,71	2,24	3,76	5,33
$\bar{x} - s_{\bar{x}}$	6,33	11,19	4,46	2,83	4,42	2,97	2,92	2,90	3,93

Tabelle 10

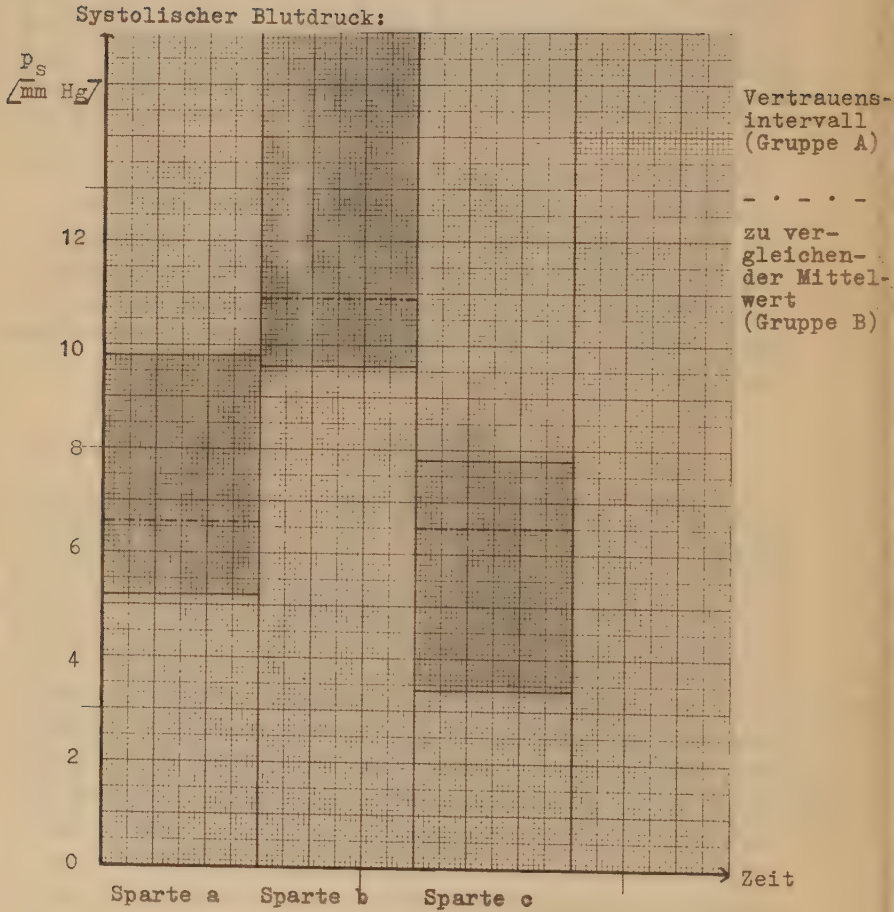
Unter- gruppe	B I	B II	B III	B IV	B V	B VI	B VII	B VIII	B IX
$\bar{x} + s_{\bar{x}}$	7,23	12,12	7,63	4,86	8,78	6,63	2,78	4,80	4,85
$\bar{x} - s_{\bar{x}}$	5,91	9,72	5,27	3,38	6,64	4,73	2,02	5,54	6,43

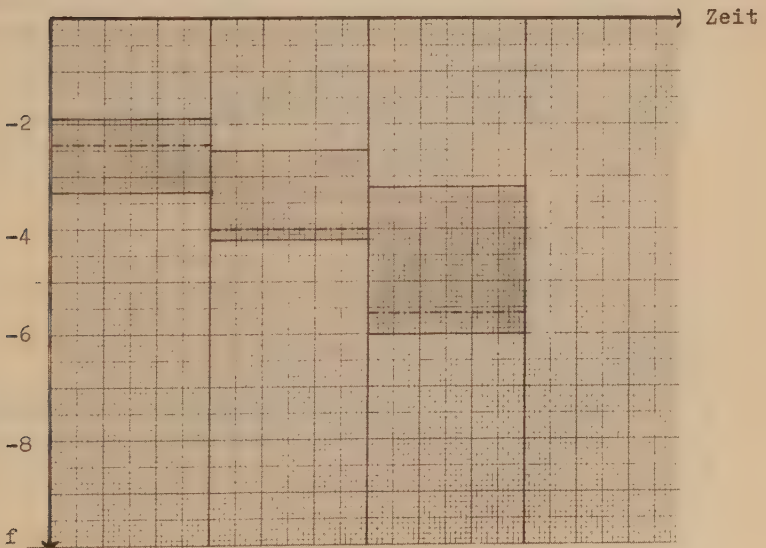
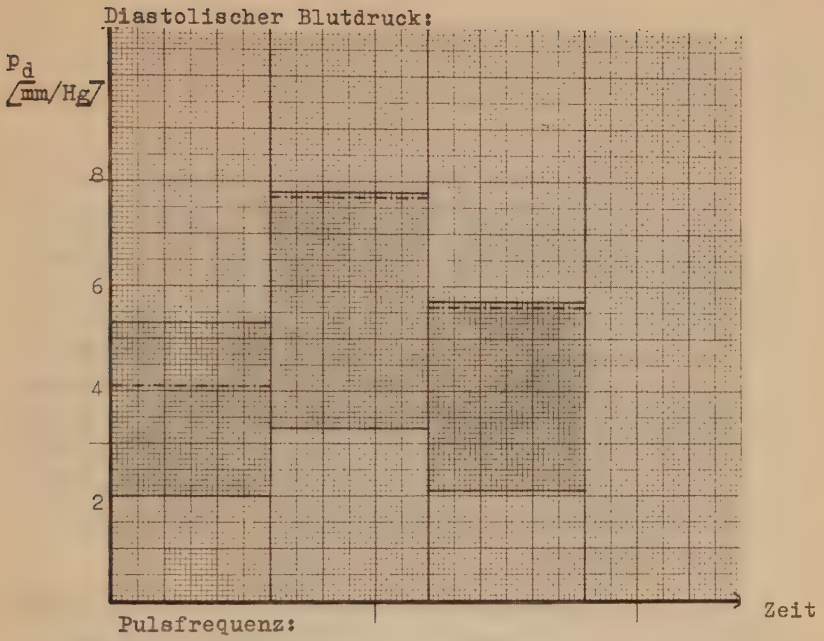
Mittelwerte werden aus einer mehr oder weniger großen Stichprobe der unbekannten Grundgesamtheit errechnet. Sie haben einen mittleren Fehler, der ihre Zuverlässigkeit aufzeigt. Üblicherweise wählt man als Vertrauensintervall das $2 s_{\bar{x}}$ - Intervall, welches rund 95 % aller Werte umfaßt (Tab. 11). Hierbei liegen 5 % der Werte außerhalb des gewählten Normbereichs.

Tabelle 11

Unter- gruppe	A I	A II	A III	A IV	A V	A VI	A VII	A VIII	A IX
$\bar{x} + 2 s_{\bar{x}}$	9,75	16,08	7,82	5,29	7,75	5,58	3,26	4,19	6,03
$\bar{x} - 2 s_{\bar{x}}$	5,19	9,56	3,34	1,97	3,31	2,10	1,90	2,47	3,23

Dieses Zahlenmaterial ist nun wenig anschaulich. Wir wählten daher eine graphische Darstellung, die den Zusammenhang der Vertrauensgrenzen einzelner Untergruppen aus Gruppe A mit zu vergleichenden Mittelwerten aus Gruppe B verdeutlicht. In den Schaubildern 5 - 7 ist die symmetrische Streuung zu beiden Seiten der Mittelwerte aus Gruppe A in Form schraffierter Blöcke dargestellt, während die zu vergleichenden Mittelwerte der Gruppe B als punktierte Linien erscheinen.





d. Statistische Tests:

Ein Zahlenmaterial, das als Ergebnis medizinischer Untersuchungen vorliegt, zeigt stets eine biologische Streubreite.

Die statistischen Tests beschäftigen sich nun mit der exakten Analyse des Datenmaterials. Die oben angeführten graphischen Darstellungen geben bereits einen Hinweis auf das zu erwartende Ergebnis. Die nicht mehr überschaubare Zahl stark streuender Messungen wurde auf wenige Parameter, Mittelwerte und Standardabweichung reduziert.

In diesem Abschnitt soll der Prüfquotient errechnet werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der die Nullhypothese abzulehnen ist, folgt daraus. Die Richtigkeit der Nullhypothese, daß ein angenommener Unterschied zwischen beiden Untersuchungen rein zufällig ist, erkundet man mit dem erwähnten Prüfquotienten:

$$(6) \quad Z = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_d} .$$

Für die Zahl der Freiheitsgrade

$$(7) \quad v = n_1 + n_2 - 2 \leq 200$$

gilt die Student-Verteilung.

Im Nenner von (6) steht die Standardabweichung der Mittelwertsdifferenzen. Sie läßt sich aus dem Fehler-

fortpflanzungsgesetz ableiten:

$$(8) \quad s_d = \sqrt{\frac{(S_1 + S_2) n_1 + n_2}{(n_1 + n_2 - 2) n_1 \cdot n_2}} \quad .$$

S_1 und S_2 sind aus (4a) zu berechnen und in Spalte 2 der Tabellen 7 und 8 aufgeführt.

Der Zahlenwert des Prüfquotienten ist der Tabelle 12 zu entnehmen. Dabei gibt der Index von Z das zu prüfende Untergruppenpaar an.

Tabelle 12

Z	Z _I	Z _{II}	Z _{III}	Z _{IV}	Z _V	Z _{VI}	Z _{VII}	Z _{VIII}	Z _{IX}
	0,68	0,94	0,54	0,44	1,41	1,42	0,34	1,09	1,03

Die zweifache Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der die Nullhypothese zu verwerfen ist, muß in diesem Fall den Tafeln der STUDENT-Verteilung entnommen werden.

Tabelle 13

2p	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
	0,5	0,35	0,59	0,66	0,15	0,15	0,72	0,29	0,30
Irrtumswahrscheinl.	50%	35%	59%	66%	15%	15%	72%	29%	30%

Im allgemeinen betrachtet man einen Unterschied dann als statistisch gesichert bzw. signifikant, wenn die Nullhypothese mit einer ausreichend kleinen Irrtumswahrscheinlichkeit abzulehnen ist.

Für die medizinische Praxis soll die zweifache Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 % sein. Für ein biologisches Datenmaterial sehen die meisten Autoren diese Spannung als ausreichend an.

Bei keiner der geprüften Untergruppen konnte dieser Nachweis erbracht werden. Alle Werte der zuletzt angegebenen Tabelle lagen oberhalb von 5 %.

IV. Besprechung der Versuchsergebnisse

A. Diskussion der Einzelergebnisse:

Die Betrachtung der Schaubilder (1 - 4) läßt erkennen, daß der initiale Blutdruckanstieg in zeitlicher Hinsicht auf zweierlei Art erfolgte:

1. Anstieg mit Beginn der Injektion
2. Anstieg mit Ende der Injektion

Die Fallzahl 1. zu 2. verhält sich ungefähr wie 30 % zu 70 %.

Berücksichtigt man die langsam vorgenommene Injektion, ist bei Fall 1 eine pharmakologische Wirksamkeit des Vasokonstringens unwahrscheinlich. Ein psychischer Faktor, ausgelöst durch das Injektionstrauma, dürfte im Vordergrund stehen. Bei Fall 2 wird eine Überlagerung beider Mechanismen zum Tragen kommen, evtl. mit Überwiegen vasokonstriktorischer Wirkung des Arterenols.

Bei Eintritt in die Phase der Operation oder zu Beginn dieses Abschnitts war bei 90 % der Messungen ein weiterer Anstieg vor allem des systolischen

Wertes zu verzeichnen. Einige Extremwerte lagen um + 55 mm Hg. Das Ansetzen der Extraktionszange, der psychische Stress, sind ohne Zweifel als ursächliches Moment zu werten. Es ist somit offensichtlich, daß man Spitzenwerte in dieser Phase des Behandlungsanlaufes gemessen hat. So erklärt sich auch, daß bei unseren Untersuchungen in den weitaus meisten Fällen eine länger anhaltende Blutdruckerhöhung abzulesen war, als sie z. B. BAUER bei alleiniger Applikation von Hostacain-N-Arterenol fand. Seine Werte normalisierten sich nach etwa 10 min.

Das Pulsverhalten erwies sich zu beiden entscheidenden Zeitpunkten. Injektions- bzw. Operationsbeginn, als sehr variabel. Erhöhung und Erniedrigung waren gleichermaßen zu erkennen.

Im Hinblick auf die eigentliche medizinische Indikation des Lokalanästhetikums Hostacain-N-Arterenol unterwarfen wir die Fälle mit einer Erkrankung des Herz- und Kreislaufsystems getrennten Betrachtungen. MÖLLER und KOPPERMANN machen auf die Wichtigkeit der vegetativen Ausgangslage für die

Beantwortung von Reizen aufmerksam, wobei sie auf das Ausgangswertgesetz von WILDER verweisen: In diesem Zusammenhang kommen sie zu der Folgerung, daß beim roten Hochdruck grundsätzlich eine geringere Blutdrucksteigerung auftritt als beim Normotoniker. Beim renalen Hypertoniker beobachteten sie jedoch Erscheinungen, die einer Adrenalinwirkung entsprachen. BAUER veröffentlichte nach klinischen Erfahrungen mit dem hier zu untersuchenden Anästhetikum Meßergebnisse von Hypertonikern und Normotonikern, die keine Abweichung zeigten. In Übereinstimmung und nach eigener vergleichender Betrachtung konnten diese "pathologischen" Werte durchaus beibehalten werden: Sie fügten sich in den Rahmen des "Normalen" ein. Dies entspricht dann auch den Forderungen der Statistik nach wahlloser Stichprobe, denn in der Allgemeinpraxis werden beide Patientengruppen zu bestimmten Prozentsätzen vorhanden sein.

Bei einem Vergleich der Mittelwerte fällt auf, daß der Anstieg des systolischen Blutdrucks in

Gruppe A (liegend) etwa zweimal, in Gruppe B (sitzend) nur 1,5mal so stark ist wie die Erhöhung des diastolischen Wertes. Somit liegt in beiden Fällen eine zwar geringgradige, jedoch durchaus ablesbare Amplitudenvergrößerung vor, die nicht der reinen Arterienolwirkung entspricht. Deutlich zeigt sich hier, vor allem aber bei Betrachtung von Extremwerten, daß die Messungen nicht eine ausschließliche Medikamentenwirksamkeit erfaßten. Es liegt nahe, dies mit der Überlagerung einer biochemischen Stress-Reaktion aufgrund gewisser emotioneller Faktoren zu erklären. Auf erhöhten Katecholaminsatz mit Vorherrschen der Adrenalinausschüttung bei gespannter ängstlicher Erwartung ist von SCHMID, WEISS, SÜSS, ZICHA hingewiesen worden. Die Frage, warum keine gleichmäßige Amplitudenvergrößerung vorliegt, dürfte im Einzelfall schwer zu deuten sein.

Interessant ist im Zusammenhang mit dem Obengesagten, daß das Pulsverhalten von einer Funktionssteigerung des Nebennierenmarks nicht so stark beeinflusst scheint. Die pharmakologische Wirkung kombiniert mit protrahierter Anpassung an die Ruhelage

bedingen zunehmende Bradykardie. Zu erwarten wäre, zumindest während der Operationsphase, ein Anstieg der Pulsfrequenz. Einzelne Meßwerte bestätigten dies durchaus. Wir verzeichneten Spitzenerhöhungen von + 20 Schlägen/min. Jedoch ging dann das Mittelwertsverhalten in Richtung zunehmender Pulsverlangsamung (Schaubild 7). Allerdings muß betont werden, daß die Bradykardie geringer ist, als bei einigen unter anderen Bedingungen durchgeführten Untersuchungen.

B. Diskussion der statistischen Tests:

Die statistischen Tests zeigten augenscheinlich, daß die Nullhypothese im Rahmen dieser Untersuchungen nicht verworfen werden konnte. Die hohe Irrtumswahrscheinlichkeit ($> 5\%$) erlaubte es nicht, statistisch gesicherte Unterschiede anzunehmen.

Man hätte erwarten können, daß nach Adaption der Organfunktionen an die horizontale Körperlage der Kreislauf anders geartete, evtl. geringere, Schwankungen klinisch meßbarer Werte aufweist. Der Mittelwertsvergleich zeigt aber, daß sich diese Alterationen

bei beiden Gruppen durchaus in den Rahmen bisher gefundener Ergebnisse einfügten. Wir müssen aber betont darauf hinweisen, daß aus dem Ergebnis nicht der folgende Schluß gezogen werden kann, zwischen liegender und sitzender Behandlungsweise bestehe hinsichtlich der Kreislaufreaktionen kein signifikanter Unterschied. Die Statistik erlaubt einzig und allein die Folgerung, daß unter den vorgegebenen Untersuchungsbedingungen, mit der angewandten Methodik und der ausgewählten Stichprobe, die Annahme einer Nullhypothese nicht abzulehnen war, um evtl. Unterschiede statistisch zu sichern.

Suchen wir nach Gründen dafür, so ist in erster Linie wieder in Anlehnung an die Literaturübersicht der pharmako-psychische Doppelaspekt zu berücksichtigen. So dürfte die rein vasokonstriktorische Arterenolwirkung in Extremfällen von kardiovaskulärer Hyperaktivität überlagert sein. Die vermehrte Adrenalin ausschüttung im Zuge starker psychischer Beanspruchung löst sympathische Reizerscheinungen aus und kennzeichnet die Situation.

Für die Vielzahl der Patienten stellt der Zeitraum vom Überschreiten der Schwelle des ärztlichen Sprechzimmers bis zum Verlassen desselben eine Reihe von vielen Stress-Situationen dar. Diese sind unzertrennlich mit ständigem hormonal-humoralen Änderungen mit Mobilisierung eines komplizierten Regulationsmechanismus und sich daraus ergebenden Schwankungen des arteriellen Blutdrucks verbunden. Im Rahmen unserer Untersuchung hat die Körperlage des Patienten offenbar nicht den Einfluß, um diese Vorgänge entscheidend zu variieren.

Es wäre denkbar, daß ein anderes Patientengut, etwa Studenten, die mit der Materie vertraut sind, zu unterschiedlich gelagerten Ergebnissen führt.

C. Beantwortung der Fragestellung:

Aufgrund der eigenen Untersuchungen sowie der abschließenden Diskussion sollen die eingangs auf Seite 20 gestellten Fragen wie folgt beantwortet werden:

ad 1.)

Sowohl während der Phase der Injektion als auch im Ablauf der Operation konnten wir einen Anstieg beider Blutdruckwerte verzeichnen. Die Erhöhungen zeigten sich im letzteren Zeitabschnitt deutlicher und waren in fast allen Fällen stärker ausgebildet. Spitzenwerte lagen um + 55 mm Hg. Die Meßergebnisse von Patienten mit pathologischen Veränderungen der Kreislauforgane unterscheiden sich im wesentlichen nicht von denen gesunder Patienten. Eine Vergrößerung der Blutdruckamplitude gab Hinweis auf den Einfluß emotionell-psychischer Faktoren. Die über den gesamten Zeitabschnitt sich verstärkende Bradykardie war zu erklären mit pharmakologischer Wirksamkeit des Medikaments sowie mit zunehmender Anpassung an die Ruhelage.

ad 2.)

Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei allen zu vergleichenden Untergruppen über 5 %. Somit konnte mit unserem Patientengut und bei der angewandten Methodik zwischen liegender und sitzender Behandlungsweise kein statistisch gesicherter Unterschied

festgestellt werden. Pharmakodynamie des Vasokonstringens und die Erhöhung des Katecholaminsatzes im Rahmen der Stressreaktion scheinen sich zu überlagern und gegenseitig zu beeinflussen. Eine statistisch erfaßbare Variation dieser Abläufe durch die Körperlage des Patienten war bei unseren Untersuchungen nicht gegeben.

V. Zusammenfassung

In der Literaturübersicht werden die physischen und psychischen Probleme der Zahnextraktion unter Lokalanästhesie anhand von Experimenten und klinischen Untersuchungen aufgezeichnet.

Die eigenen klinischen Messungen, die unter ambulanten Bedingungen durchgeführt wurden, befassen sich mit dem Einfluß der Körperlage - sitzend oder liegend - auf Herz und Kreislauf nach Injektion von 4 cm³ Hostacain-N-Arterenol.

Die Schwankungen von Blutdruck und Pulsfrequenz reihen sich in den Einzelgruppen den Ergebnissen bisheriger Untersuchungen ein. Spitzenwerte, die überwiegend in der Phase der Operation zu finden waren, sind auf emotionelle Einflüsse zurückzuführen.

Der statistische Vergleich zwischen beiden Gruppen ließ aufgrund hoher Irrtumswahrscheinlichkeit die Ablehnung der Nullhypothese nicht zu.

In der abschließenden Diskussion werden die Befunde einer kritischen Betrachtung unterzogen und Erklärungen für das vorliegende Ergebnis herausgestellt sowie die eingangs gestellten Fragen beantwortet.

AHLQUIST, R.P.:

Study of adrenotropic receptors

Amer. J. Physiol. 153, 586 - 600 (1948)

BARCROFT, H. u. KONZETT, H.:

Die Wirkung von Noradrenalin, Aludrin und Adrenalin
auf Blutdruck, Herzschlagzahl und Muskeldurchblutung
am Menschen.

Helv. physiol. pharmacol. Acta 7, C₄ - C₆ (1949a)

BARGER, G. u. DALE, H.H.:

Chemical structure and sympathomimetic action of amines.

J. Physiol. (Lond.) 41, 19 - 59 (1910)

BAUER, H.-J.:

Klinische Erfahrungen mit Hostacain-N-Arterenol

DDZ 10, 781 (1956)

V. BERGMANN, W.: zit. nach

Schuchardt u. Schön

Schmerzausschaltung und Schmerzbekämpfung

Urban- u. Schwarzenberg, Berlin - München, 1961

BÜRGER-PRINZ, H.:

Symposion der Psychiatrischen- und Nervenlinik der
Universität Hamburg 1968

HOFFMANN-LAROCHE AG, Grenzach/Baden 1968

CANNON, W.B.:

Bodily changes in pain, hunger, fear and rage

2nd ed. CH.T. Branford Co BOSTON 1935

CREDER, R.:

Über die Beeinflussung der Diurese durch Ephedrin,
Sympatol, Veritol und Pervitin.

Arch. exp. Path. Pharmac. 206, 188 - 190 (1949)

DELIUS, L.:

Psychovegetative Syndrome.

Thieme, Stuttgart 1966

DELIUS, W.:

Beobachtungen über die Wirkung eines Beta-Rezeptoren-blockers bei vegetativen Herz- und Kreislaufstörungen
Med. Klin. 62, 1128 (1967)

EICHHOLTZ, F.:

Lehrbuch der Pharmakologie, 9. Auflage

Springer, Berlin (1957)

ENGELHARDT, A. u. SCHÜMANN, H.J.:

Vergleichende Untersuchungen mit Verbindungen der
Adrenalin- und Noradrenalin-Reihe.

Arzneimittel-Forsch. 3, 205 - 208 (1953)

EULER, U.S. v.:

Noradrenaline Chemistry, Physiology, Pharmacology
and clinical aspects.

Springfield (III.): CH. C. Thomas 1956 a

EULER, U.S. v.:

Noradrenaline, adrenal medullary hormone, and
chemical transmitter of adrenergic nerves.

Ergebn. Physiol. 46, 261 - 307 (1950)

FICHTEL, D.u. HAYMANS, C.: zit. nach

Ergebn. Phys., Vol 58, Springer 1966

GOLDENBERG, M. u. RAPPORT, M.M.:

Nor-epinephrine and epinephrine in human urine

J. clin. Invest. 30, 641 - 642 (1951)

GOLLWITZER-MEIER, K.L.:

Venensystem und Kreislaufregulierung

Ergebn. Physiol. 34, 1145 - 1255 (1952)

HARNISCH, D.:

Die örtliche Betäubung unter Zusatz von l-Noradrenalin

DZZ 7, 859 (1952)

HESS, W.R.:

Über die Wechselbeziehungen von psychischen und vegetativen Funktionen.

Schweiz. Arch. Neurol. 15, 260 (1944)

HOLTZ, P.:

Arterenol

Pharmazie 5, 49 - 56 (1950 a)

HOLTZ, P. u. SCHÜMANN, H.J.:

Arterenol, ein neues Hormon des Nebennierenmarks
Naturwissenschaften 35, 159 (1948)

HOLTZ, P., RICHTER, W. u. SCHÜMANN, H.J.:

Novocain-Arterenol

Klin. Wschr. 29, 393 - 394 (1951 b)

HOLLER, P.:

Probleme der modernen Anästhesie

Zahnärztl. Rdsch. 63, 154 (1951)

KAPPERT, A. u. SUTTOW, G.C.:

The clinical response of human beings tol-noradrenaline
and its clinical applicability.

Acta cardiol. (Brux.) 5, 121 - 136 (1950)

KENNER, Th. u. GAUER, O.H.:

Untersuchungen zur Theorie der auskultatorischen
Blutdruckmessung.

Pflügers Archiv 275, 23 - 45 (1962)

KOMINER, J.:

Zur Frage der Angst vor Zahnbehandlungen bei Kindern.

Dtsch. Zahnärztebl. 14, 1516 (1959)

KRONEBERG, G.:

Adrenalin-Arterenol

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 208, 169 - 170
(1949)

KRONEBERG, G. u. RÖNICKE, G.:

Versuche mit Arterenol am Menschen

Klin. Wschr. 28, 353 - 356 (1950)

LANDGREN, S. u. NEIL, E.:

The response of the carotic baroreceptors to the local administration of drugs.

Acta Physiol. scand. 25, 24 - 37 (1952)

LENTRODT, J.:

Hostacain "Spezial" und Hostacain-N-Arterenol.

Dtsch. Zahnärztebl. 12, 264 (1958)

RUSHMER, R.F. u. WEST, T.C.:

Role of autonomic hormones on left ventricular performance continuously analyzed by electronic computer.

Circulat. Res. 5, 240 - 246 (1957)

SCHÄFER, H.:

Elektrophysiologie des Herzens

Ergebn. Physiol. 46, 71 - 125 (1950)

SCHMID, E. u. SÜSS, G. u. ZICHA, L. u. SÜSS, E. u. WEISS, P.:

Über den Einfluß der emotionellen Belastung zahnärztlicher Behandlungsmaßnahmen auf die Reaktion des Sympathico-adrenalen Systems

Arzneimittel-Forsch. 14, Nr. 8, p. 852 (1964)

SHIP, A.G.:

Psychologic Response to stress in dental patients.

Oral. Surg., Ored Med., Oral Path. 10, 377 (1957)

SCHUCHARDT u. SCHÖN

Schmerzausschaltung und Schmerzbekämpfung

Urban- und Schwarzenberg, Berlin-München, 1961

SCHÜMANN, H.J.:

Arterenol im Nebennierenmark

Klin. Wschr. 26, 604 (1948)

SCHÜMANN, H.J.:

Zur Pharmakologie des Arterenols und Adrenalins

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 209, 340 - 349
(1950)

SELYE, H.:

The physiology and pathology of exposure to stress

Montreal. Acta Inc. 1950

SONNABEND, E.:

Neue Lokalanästhetika in Experiment und Klinik

Dtsch. Zahnärztebl. 13, 241 (1954)

SWAN, H.J.C.:

Effect of noradrenaline on the human circulation

Lancet II, 508 - 510, (1949)

TUCKMANN, J. u. FINNERTY, F.A.:

Cardiac index during intravenous levarterenol infusion
in man.

Circulat. Res. 7, 988 - 999 (1959)

L e b e n s l a u f

Am 8. August 1943 wurde ich in Stollberg/Sbz geboren als Sohn des Rechtsanwalts Dr. Helmut Richter und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Drechsel.

Bis zu meinem zehnten Lebensjahr besuchte ich die dortige Volksschule. Danach war mein Vater gezwungen, nach Süddeutschland überzusiedeln. In Fellbach/b.Stuttgart trat ich in das naturwissenschaftliche Gymnasium ein und legte dort 1963 die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Zahnheilkunde begann ich im Sommersemester 1963 an der Universität Erlangen-Nürnberg. An der gleichen Hochschule bestand ich 1966 die zahnärztliche Vorprüfung und ein Jahr später die ärztliche, nachdem ich mich 1964 zusätzlich für Humanmedizin immatrikuliert hatte. Vor dem Prüfungsausschuß in Erlangen legte ich im Februar 1969 die zahnärztliche Prüfung mit sehr gutem Erfolg ab.

Nach viermonatiger Tätigkeit in einer Zahnarztpraxis arbeite ich seit 1. Juli 1969 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der Kieferklinik der Universität Erlangen-Nürnberg.



Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5